(Aus der Universitätsfrauenklinik München)
Vorstand Prof. Eymer.

Das Problem der strahlenrefraktären Carcinome in der Gynäkologie.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung

der Medizinischen Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität in München

vorgelegt von

Melitta Lemke

aus Danzig.

1939.

Buchdruckerei Richard Mayr, Würzburg

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät.

Referent: Prof Dr. Eymer

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Meinen lieben, treusorgenden Eltern.

Übersicht.

Was versteht man unter strahlenrefraktären Carcinomen?

Was ist eine Carcinomdosis?

Was für Vorgänge spielen sich nach Applikation einer bestimmten Dosis ab?

a) im Carcinom,

b) im umgebenden Gewebe bzw. Organ.

Entwicklung und Einteilung der Carcinome nach ihrem histologischen Aufbau.

Gründe für die Mißerfolge bei mit Strahlen behandelten Carcinomen.

1. Biologisch-medizinische.
2. Physikalisch-technische.

Wie ist der heutige Stand der strahlenrefraktären Carcinome in der Literatur?

Mit der vorliegenden Arbeit habe ich mir die Aufgabe gestellt, soweit das im Rahmen einer Dissertation möglich ist, einen Überblick über den heutigen Stand der strahlenrefraktären Carcinome in der Gynäkologie zu geben. Eine Statistik, anhand von Krankengeschichten aus dem Material des Münchner Strahleninstituts von Prof. Dr. Voltz zur Verfügung gestellt, soll eine praktische Erläuterung der Frage abgeben.

Unter strahlenrefraktären bzw. resistenten Carcinomen versteht man diejenigen, die auf eine Behandlung mit Röntgenstrahlen oder radioaktiven Substanzen gar nicht oder nur sehr schlecht ansprechen, so daß von einer Heilung bzw. Besserung des Zustandes der Carcinomträgerin nicht die Rede sein kann. Seit Einführung der Strahlentherapie hat man bei den strahlensensiblen Carcinomen viel gute Erfolge zeitigen können bei den sog. strahlenrefraktären Carcinomen manche Enttäuschung erlebt; was den Erfolg in dem einen, den Mißerfolg in dem anderen Falle ausmacht, das läßt sich heute noch nicht mit Sicherheit feststellen, besonders da die zuverlässigen Kennzeichen fehlen, die die Strahlenempfindlichkeit eines Carcinoms ganz exakt beurteilen lassen, damit man bei der Therapie eine möglichst große Wirkung mit dem kleinsten Einsatz an Gefahr verbinden könnte. Wenn nun heute noch die Frage der Strahlenresistenz vielfach umstritten ist, so können uns doch die zahlreichen Beobachtungen, Ergebnisse und die Mißerfolge an mit Strahlen behandelten Carcinomen Anhaltspunkte geben, die vielleicht zur Klärung der Frage der strahlenrefraktären Carcinome beitragen.

1895 wurden die Röntgenstrahlen entdeckt. Schon 1 Jahr später stellte man die therapeutische Wirkung derselben fest, und von da ab setzte eifriges Suchen und Forschen von den verschiedensten Autoren ein. Versuche aller Art wurden gemacht, Bestrahlungen der Haut aller normaler und pathologischer Gewebe wurden vorgenommen. Besonders hoffte man mit diesen Strahlen gegen den Krebs vorgehen zu können. Eine Carcinomdosis, d. h. Strahlendosis in dem Sinne, daß mit ihr ein jedes Carcinom geheilt werden kann, gibt es heute noch nicht. Um 1920 stellten nun Seitz u. Wintz die sog.

„Carcinomdosis" auf, die folgendes besagt: Zur Beseitigung eines Carcinoms ist eine Strahlenenergie von 90 bis 110% der HED erforderlich.

Unter 90% hat man keine Zerstörung der Carcinomzellen beobachten können. Über 135% treten schwere Schädigungen auf. Wenige Jahre später nahm Wintz dann eine Erweiterung der Carcinomdosis vor, nachdem er die Entdeckung gemacht hatte, adenomatöse Carcinome seien weniger strahlenempfindlich als Plattenepithelcarcinome, wovon später noch ausführlich die Rede sein wird, und er brauchte zu ihrer Vernichtung eine höhere Dosis, nämlich die von 125% der HED. Diese Dosenangaben sind die Ergebnisse jahrelanger Forschungen und exakter Messungen, die mit grundlegenden, unabhängig angestellten Versuchen von Krönig und Friedrich ziemlich gut übereinstimmende Resultate zeigten. Wenn nun heute noch manche Autoren der Meinung sind, daß die Radiosenibilität der verschiedenen Carcinome verschieden sei und jedes seine besondere Dosis verlange, so sollte man trotzdem an der einheitlichen Carcinomdosis von Seitz und Wintz festhalten, bis es gelungen ist, die funktionshemmende Dosis für die verschiedenen Arten von Carcinom festzustellen. Daß die Sensibilität der einzelnen Carcinome eine verschiedene ist, wird mit der Annahme der Carcinomdosis keineswegs geleugnet, daß größere Schwankungen angenommen werden, kommt in der Carcinomdosis selbst zum Ausdruck, die ja eine Differenzspanne von 20%, das Adeno-Carcinom mit eingerechnet von 35% zeigt. Damit ist praktisch die verschiedene Sensibilität der Carcinome vollständig berücksichtigt.

Was für Vorgänge spielen sich nun im bestrahlten Carcinom ab?

Mit dieser Frage haben sich Gynäkologen und Pathologen eingehend beschäftigt. Besonders exakte Forschungen liegen von Dyroff vor. Die Veränderungen, die sich im histologischen Bild abspielen, sind zwar nicht spezifisch, zeigen aber charakteristischen Verlauf und bis heute gelten allgemein folgende Rückbildungsvorgänge.

24 Stunden nach der Bestrahlung tritt eine Primärrektion auf, eine initiale Zerstörung der in Teilung befindlichen Zellen und eine ziemlich lang anhaltende Hyperämie. Nach 14 Tagen treten morphologische Veränderungen an den ruhenden Zellen auf. Nach 3 bis 4 Wochen werden letztere deutlicher und ein Zerfall von Kern und Zrotoplasma mit sekundärer mesenchymaler Reaktion zeigt sich. Noch später tritt dann wucherndes Bindegewebe an Stelle der zerfallenden Carcinomzellen und bildet die sogen. Geschwulstnarbe, worüber Deckepithel wuchert. Das bestrahlte Carcinomgewebe beginnt sich also bald abzustoßen, mit fortschreitender Einschmelzung reinigt sich der Grund und Vernarbung setzt ein.

Da bei der Strahlentherapie gynäkologischer Carcinome neben dem Krankheitsherd auch gesundes Körpergewebe mitbestrahlt wird, so sollte die Radiosensibilität des zu bestrahlenden Carcinoms, das zerstört werden soll, bekannt sein, genau so wie die Radiosensibilität des umgebenden Körpergewebes und der umliegenden Nachbarorgane um Nebenerscheinungen zu vermeiden. Es darf im gesunden Gewebe die sog. Toleranzdosis (ruft eine Veränderung im Gewebe hervor im Sinne eines Lokus minoris resistentiae, ist aber ertragbar und macht klinisch keine feststellbaren Schädigungen) nicht überschritten werden.

Toleranzdosen bzw. Schädigungsdosen für die normalen Gewebe lasse ich jetzt der Übersicht halber hier kurz folgen:

1. Haut = 100% der HED.
2. Bindegewebe bei 220% der HED.
3. Knochen noch über 220% der HED; hinzugefügt muß werden, daß die Sensibilität des Knochens um Beträchtliches erhöht wird, je jünger der Knochen ist, ebenfalls bei Knochenneubildungen und nach Frakturen.
4. Muskeln bei 180% der HED.
5. Ovar bei 45% Totalkastration; bei 34% sind alle germinativen Anteile zerstört, Ovulation und Corpus luteum-Bildung ist nicht mehr möglich. Bei 28% der HED temporäre Sterilisation, später aber vollwertige Ovula, Schwangerschaft und somatisch ungeschädigte Nachkommen. Erwähnen möchte ich an dieser Stelle, daß ruhende Zellen immer unempfindlicher sind, als Zel-

len im Fortentwicklungsstadium und Zellen mit spezifischer Funktion unempfindlicher als die proliferierenden.

6. Uterus: Die Sensibilität entspricht ungefähr der der quergestreiften Muskulatur bei rund 180% der HED.
7. Blase: Grenze bei 135% der HED, wobei bei Cystitiden besondere Vorsicht nötig ist.
8. Darm bei 135% der HED ähnlich wie die Sensibilität der Blase.
9. Blut: ist sehr radiosensibel und wird schon von ganz schwachen Dosen beeinflußt, weshalb also eine Blutschädigung unvermeidlich ist, natürlich um so größer, je größer die angewandten Volumendosen sind. Trotzdem ist dies keine allzu große Gefahrenquelle, wenn das Blutbild vor der Bestrahlung ganz normal war. Schwieriger ist die Lage, wenn es sich um einen ganz niedrigen Hb-Gehalt von 25—30% handelt.

Seit Beginn der Strahlentherapie bemüht man sich, die Carcinome nach ihrem histologischen Aufbau in radiosensible und radioresistente zu trennen um damit die Frage zu beantworten, warum manche Fälle so schlecht auf Bestrahlung reagieren und somit von manchen Autoren als „strahlenrefraktär" angesprochen werden. Man wollte aus der mikroskopischen Untersuchung einen Aufschluß erhalten über die Wachstumstendenz und die Abwehrfähigkeit des umgebenden Bindegewebes, kurz über das biologische Verhalten. Schottländer und Kermauner waren die ersten, die auf diese Zusammenhänge hinwiesen, eine Reihe von anderen Autoren haben sich dann später mit dieser Frage befaßt. Die zahlreichen Resultate der histologischen Untersuchungen gehen aber bis heute noch vollkommen auseinander, soweit eine Prognose- sowie Diagnosestellung des Carcinoms auf histologischer Grundlage in Frage kommt. Da nun die histologische Entwicklung der Carcinome für die Beantwortung der Frage der Strahlenresistenz nicht unwichtig ist, will ich an dieser Stelle hier näher darauf eingehen.

Die Carcinome der weiblichen Genitale gehen von den Müller'schen Gängen aus; dieses Epithel hat von vornherein die Fähigkeit, sich in Plattenepithel oder Zylinderepithel umzuwandeln. Diese Fähigkeit behalten nun auch die aus den Zellen der Müller'schen Gänge hervorgegangenen blastomatösen Zellen bei und daraus er-

gibt sich, daß wir dann 2 Haupttypen bei den Carcinomen unterscheiden können. Kommt es zur Ausdifferenzierung der Zellen, so findet man Plattenepithelcarcinome und die sich aus den Zylinderzellen entwickelnden Drüsencarcinome.

Nach den vielen sich zum Teil widersprechenden Ansichten über die Einteilung der Carcinome nach dem histologischen Bild will ich hier die übersichtlichste von Döderlein (Schottländer, Kermauner, Frankl ...) anführen, um an ihr dann später die Frage der schlechten Heilerfolge bzw. der Resistenz eines Carcinoms näher erörtern zu können.

I. Einteilung nach Gewebsstruktur:

a) primär solide Carcinome (Plattenepithelcarcinome)
b) primär drüsige Carcinome (Adenocarcinome)
c) Adeno-Kankroide.

II. Einteilung nach histologischem Reifegrad.

a) gut gereifte Plattenepithel, Adenocarcinome
b) mittel gereifte Plattenepithel
c) unreife Plattenepithel.

Wenn man nun anhand dieser Einteilung mehr an die Frage der Strahlenresistenz herangeht und sich überlegt, wie manche Autoren zu der Ansicht kommen können, einzelne Carcinome seien strahlenrefraktär, so kommt man am ehesten zu einem Schluß, wenn man die Mißerfolge an mit Strahlen behandelten Carcinomen betrachtet und die Gründe für diese Mißerfolge genauestens nachprüft.

Wenden wir uns nun zunächst den biologisch-medizinischen Gründen hierfür zu und zwar zuerst der vielfach erörterten Streitfrage über den Reifezustand der Carcinome in bezug auf ihre Strahlensensibilität. Viele Autoren sehen den Reifegrad der einzelnen Carcinome als einen Grad für ihre Bösartigkeit an. Nach dem Bergonie'schen Gesetz sind die unreifen, schnell wachsenden Carcinome strahlenempfindlicher als die reifen hochdifferenzierten. In auffallendem Gegensatz hierzu steht die Ansicht von Adler, Kehrer, Lahm u. a., was man aber damit erklären kann, wenn man betrachtet, daß bei der Kritik der Bestrahlung keine scharfe Grenze gezogen wurde zwischen dem lokalen Erfolg und der endgültigen

Heilung. Überzeugende Ergebnisse in dieser Hinsicht liegen aus dem umfangreichen Material der Münchner Frauenklinik, durch Statistiken von Prof. Dr. Volz vor, die das Bergonie'sche Gesetz bestätigen: unreife Plattenepithelcarcinome sind strahlenempfindlicher und haben eine günstigere Heilung. Reife Plattenepithelcarcinome sind weniger strahlenempfindlich und haben eine ungünstigere Heilung.

Die prognostisch ungünstigsten Fälle sind diejenigen, die hochdifferenziert sind, zur Verhornung neigen, mit großen Zapfen und ruhenden nicht leukocytär infiltriertem Bindegewebe.

Die prognostisch günstigsten Fälle: das medulläre Carcinom mit unreifen Zellen, reichlich stark von Vakuolen durchsetztem Protoplasma, mit starker Leukocyteninfiltration des Stromas und des epithelialen Gewebes, mit Bildung von wucherndem jungen Granulationsgewebe.

Letztere Fälle sind leider fast nie gefunden worden. Nach diesen Ergebnissen über Reifegrad und Sensibilität der Carcinome muß man mindestens zu dem Schluß kommen, daß bei der endgültigen Diagnose „ausgereiftes zur Verhornung neigendes Carcinom" der Heilungserfolg ein geringerer sein wird und sich zu einer möglichst sorgfältigen Therapie entschließen.

Wie verhält es sich nun mit dem adenomatösen Carcinom?

In der eingangs erwähnten Carcinomdosis kommt schon in der erhöhten Strahlenenergie von 125% der HED zum Ausdruck, daß hier eine geringere Strahlenempfindlichkeit vorliegt. Das war ein Grund, hier von einem strahlenrefraktären Carcinom zu sprechen, besonders früher, als noch nicht die erweiterte Carcinomdosis festgelegt war. Aber auch heute noch halten manche Autoren an dieser Ansicht der Strahlenresistenz fest. Wenn sich nun beim Adenocarcinom im allgemeinen schlechtere Heilungserfolge gezeigt haben, so kann man doch nicht von einem refraktären Carcinom sprechen, da von anderer Seite nach 5 Jahren Heilungserfolge vorliegen. Die Ansicht verschiedener Anhänger der Strahlentherapie, vor allem Döderlein, sind der Meinung, daß es sich nicht um absolut refraktäre Carcinome handelt, daß aber die Adenocarcinome im all-

gemeinen auf Strahlung weniger günstig reagieren und prognostisch schlechter zu beurteilen sind. Im übrigen ist es nicht richtig, ein Carcinom allein nach seinem histologischen Aufbau zu beurteilen und hieraus einen Schluß auf die größeren oder geringeren Aussichten der Strahlenbehandlung zu ziehen, was auch schon daraus zu ersehen ist, daß in dieser Hinsicht unendlich viel sich widersprechende Urteile und Ansichten vorliegen. Zweifellos kommt es auch weniger auf die Zellform als auf das Stadium, in welchem die Erkrankung zur Behandlung kommt und auf die besonderen örtlichen und allgemeinen Verhältnisse an, von denen noch ausführlich die Rede sein wird. Da die Strahlenempfindlichkeit eng zusammen mit der Dosierung hängt, nimmt man auch gerade im Falle eines Adenocarcinoms an, daß es sich nicht um eine Strahlenresistenz gegen radioaktive Substanzen und Röntgenstrahlen handelt, sondern wahrscheinlich um eine noch immer zu geringe Strahlendosis. Aus dieser Annahme wird die Heilung eines Adenocarcinoms auch weiterhin eine Frage der verabreichten Dosis bleiben.

Eine nicht unwichtige Rolle in bezug auf Strahlenresistenz spielt die Lokalisation des Carcinoms. Eine besonders ungünstige Prognose hat hier das Cervix-Carcinom. Sein geschützter verborgener Sitz erschwert die Diagnose, außerdem wird es lange übersehen und die Patienten kommen erst zur Behandlung, wenn das Carcinom schon sehr weit fortgeschritten ist und die Aussichten auf einen guten Heilungserfolg sehr schlecht sind. Im übrigen findet man beim Cervix-Carcinom ein ziemlich schnelles Wachstum (was immer ein ungünstiges Symptom für Carcinom ist) mit großer Neigung zur Ausbreitung in Parametrien und Lymphdrüsengebiete mit häufiger Metastasenbildung in Blutbahn, Lunge, Leber und Knochen. Erschwerend kommt hinzu, daß Cervix-Carcinome oft Adenocarcinome sind und daß dadurch die Prognose noch mehr verschlechtert wird, was aus dem vorher über Adenocarcinom Angeführten wohl erklärlich ist. Bei den teilweise recht schlechten Heilungsziffern der Adenocarcinome der Cervix ist vielleicht die Ansicht zu verstehen, diese Art der Carcinome seien strahlenrefraktär. Im Jahre 1929 hat Wintz dagegen an eigenen Erfolgen auf dem Gynäkologen-Kongreß in Heidelberg nachweisen können, daß Adeno-Carcinome der Cervix wohl durch Strahlen zu beeinflussen seien und daß es in

bezug auf seine Radiosensibilität keine Sonderstellung von artgleichen Adenocarcinomen des Corpus uteri einnimmt. Nur seine ungünstige Lokalisation und die vorher angeführten Gründe sind Ursache für eine weniger gute Prognose als bei anderen Uteruscarcinomen.

Daß die Ausbreitung des Carcinoms bestimmend für den Heilerfolg ist, war schon vorher kurz erwähnt. Je reicher die Verbindung besonders der Lymphbahnen mit dem Ursprungsherd-Carcinom ausgestaltet ist, um so ungünstiger sind die Aussichten, da die Ausbreitung des Carcinoms sehr früh unerreichbare Weiten erlangen kann. Daß dadurch der Heilungserfolg bedeutend herabgesetzt sein kann, ist leicht verständlich, wenn man bedenkt, daß bei der Carcinombehandlung mit Röntgenstrahlen stets außer dem Primärtumor das gesamte in Frage kommende Ausbreitungsgebiet mit der zerstörenden Dosis belegt werden muß.

Das Hinzutreten einer Entzündung in einem Carcinom und seiner Umgebung bereitet einer erfolgreichen Bestrahlung große Schwierigkeiten. Ganz früher hatte man einmal angenommen, daß durch Hinzukommen eines Erysipels oder einer Infektion sich die Heilungsaussichten bessern würden. Dieses war jedoch ein Irrtum und heute steht es fest, daß für die Behandlung operativer Art oder mit Strahlentherapie ein gleichzeitiges Auftreten einer Entzündung von großem Nachteil ist; der Einfluß der Entzündung ist nämlich folgender Art: Auf der einen Seite findet eine Herabsetzung der Sensibilität des Carcinoms statt, auf der anderen Seite dagegen eine Erhöhung der Strahlenwirkung auf das umgebende gesunde Gewebe. Das bedeutet keine besonders günstige Prognose.

Jede Carcinombestrahlung ist eine eingreifende, den Organismus stärker belastende Maßnahme. Der Körper, der durch die Krebstoxine, eventuelle Blutungen geschwächt ist, soll nun die Kraft zur Resorption und Ausscheidung der Tumor-Zerfallsprodukte und Narbenbildung aufbringen. Dabei kann leicht ein Organismus versagen. Es ist leicht verständlich, daß der Heilungserfolg bei geschwächten kachektischen Patienten viel weniger gut ist als bei sonst gesunden. Auch die Annahme, Carcinommetastasen seien strahlenrefraktär (Aschoff, Krönig) gehört hierher. Der meistens beobachtete Mißerfolg ist aber auf eine mangelnde Reaktionsfähigkeit

des durch die Überschwemmung mit Carcinomgiften geschwächten Körpers zurückzuführen, wodurch der Organismus dann nicht mehr dazu imstande ist, die erforderlichen Abwehrkräfte aufzubringen.

Bei Knochenmetastasen hat man jedoch ausgezeichnete Heilerfolge gesehen. Borak aus dem Holzknecht'schen Institut gibt sogar an: Metastatische Knochengeschwülste gehören zu den strahlenempfindlichsten malignen Geschwülsten, die es überhaupt gibt und man kann sogar schon mit der Mindest-Carcinom-Dosis von 90% der HED weitgehende Heileffekte erzielen.

Nach Untersuchungen von Prof. Dr. Voltz hat es sich ergeben, daß auch Alter, Erbanlage und nicht zuletzt die sozialen Verhältnisse eine entscheidende Rolle bei der Strahlentherapie spielen. Aus den Alterskurven von Voltz ist zu ersehen: Collumcarcinome und Ovarialcarcinome verlaufen fast gleich, häufiger in früheren Jahren; ebenso Corpuscarcinome und Vaginalcarcinome, letztere mehr in späteren Jahren. Der Prozentsatz der innerhalb der Beobachtungszeit von 5 Jahren trotz Behandlung Gestorbenen sinkt bis zu 50 Jahren, um mit zunehmendem Alter wieder leicht anzusteigen. Interessante Ergebnisse liegen vor aus den Vor- und Nachkriegsjahren und geben einen gewissen Aufschluß über die äußeren, doch scheinbar nicht so unwichtigen Umstände. Zunächst hat sich eine Erhöhung der Prozentzahl an Carcinomkranken von 1916 ab ergeben. Winter gibt nach seinen Beobachtungen an, daß die Zahl der inoperablen Fälle von Uteruscarcinomen bei Verschlechterung des Nachkriegscarcinommaterials von 47% im Jahre 1913 auf 64% im Jahre 1920 gestiegen ist. Außerdem fand man eine auffallende Zunahme der Carcinomerkrankungen bei jüngeren Frauen. Schon mit 20 bis 30 Jahren tritt Carcinom auf. Außerdem findet man eine Zunahme für die Jahre 31—35. Während nach übereinstimmenden Angaben der verschiedenen Autoren das Maximum der weiblichen Genitalcarcinome vor dem Kriege in die Altersstufe zwischen 50 bis 55 Jahre fällt, so hat sich die Höchstziffer während des Krieges auf die Jahrgänge von 46 bis 50 Jahre, nach dem Kriege auf die Altersklassen von 41—45 Jahre verschoben. Diese Ergebnisse stehen in engem Zusammenhang mit den äußeren schlechten Verhältnissen. Einzelne Fälle sind direkt auf chronische Unterernährung zurückzuführen.

Voltz stellt nach Beobachtung fest: Die Heilungsmöglichkeiten einer an Carcinom erkrankten Patientin nimmt mit der Verschlechterung ihrer Lebenshaltung ab. Im übrigen tritt bei Frauen in kümmerlichen Verhältnissen, schlechter sozialer Lage, viel häufiger das Carcinom auf als bei den sozial bessergestellten. Bei 100 Patienten liefert:

der Arbeiterstand	706	
der Mittelstand	211	
der gut situierte	81	Carcinomfälle.

Diese Zahlen sind nicht weiter verwunderlich. Bei den Patienten in schlechter sozialer Lage ist die Aussicht auf Heilungserfolg schon dadurch viel schlechter, da diese Patienten erst dann zur Behandlung kommen, wenn es ihrer Ansicht nach nötig ist. D. h. daß dann der Zustand des Carcinoms schon ungeheuer weit vorgeschritten ist. Die Zeitdifferenz, die zwischen den ersten Anzeichen der Erkrankung und dem Beginn der Behandlung liegt, ist dann in vielen Fällen schon zu groß, daß überhaupt noch Aussicht auf Erfolg möglich ist. Eine Exakte Durchbehandlung der Patienten ist auch oft wegen der schlechten Verhältnisse nicht möglich. Da die Strahlentherapie außerdem im Rahmen einer Gesamtbehandlung steht, die mit einmaliger Bestrahlung absolut nicht endgültig abgeschlossen sein kann, da die Nachbehandlung fast ebenso wichtig ist, exakte Pflege, Schonung der Patienten unbedingt erforderlich sind, so muß die Prognose bei den schlecht Situierten eine ungünstigere sein.

Einen geringen Einfluß scheint auch die Erbanlage zu haben. Wenn auch an kleinem Material nachgewiesen, so zeigt es sich doch in auffallender Weise, daß bei den an Carcinom Verstorbenen in einem höheren Prozentsatz aus der Anamnese hervorgeht, daß in der Familie der Patientin Fälle von Carcinom vorlagen.

Auf einen Faktor möchte ich hier noch kurz hinweisen, der von Schoch-Döderlein-Böhm und Zweifel beobachtet ist und nach deren Meinung auf eine günstige Prognose deuten soll. Das ist die Eosinophilie des Blutes und zwar sollen Carcinome mit Vermehrung der eosinophilen Zellen besser auf Bestrahlung ansprechen, als die anderen. Wenn die Vermehrung über 4% beträgt, so kann man das als allgemein günstige Reaktion des Organismus ansehen. Dabei steht nun noch nicht fest, ob es sich um primär

vorhandene Eosinophilie handelt, oder ob erst sekundär durch die Bestrahlung diese Eosinophilie hervorgerufen ist.

Gehen wir nun einmal kurz zu den physikalisch-technischen Gründen über, die wohl auch eine ganze Reihe von Mißerfolgen bedingt haben. Eine der Hauptfragen ist sicher die der richtigen exakten Dosierung auf die schon vorher öfters hingewiesen wurde. Wenn auch die Grenzen der Dosierung durch die festgelegte Carcinomdosis einigermaßen umrissen sind, so ist die vollkommen richtige Dosierung doch immer noch eine Frage der Zeit, sowie der physikalischen und technischen Entwicklung. Die Einzelheiten, die bei der praktischen Behandlung in Frage kommen, will ich hier kurz streifen. Voraussetzung für einen guten Erfolg ist eine peinlich genaue Einstelltechnik, sodaß alle Strahlenkegel den Tumor genau erfassen. Andererseits darf es wieder nicht zu einem ganz schematischen Einstellen kommen, sondern muß, um Mißerfolge zu vermeiden, genau von Fall zu Fall entschieden werden. Die Abnahme der Röntgenintensität der Randstrahlen muß beachtet werden, da sonst die notwendige Dosis nicht gleichmäßig an alle Teile des Tumors herangebracht wird. Der Intensitätsabfall nach den Randpartien ist umso größer, je kürzer der Haut-Focus-Abstand ist (weil dann der Unterschied zwischen Zentral- und Randstrahlen besonders groß ist. Die Strahlendichte ist in der Mitte größer als an den Randpartien. Damit kommt in der Mitte eine Vergrößerung der sekundären Streustrahlung zustande, was unbedingt bedacht werden muß. Fehlerquellen können sich ebenfalls leicht durch nicht genaue Meßinstrumente ergeben. Bei längerer Bestrahlung kann sich der Haut-Focus-Abstand ändern, dadurch, daß die Polsterung unter dem Gewicht der Patientin nachgibt und so der Abstand vergrößert wird. Die Zahl der Möglichkeiten ungenaue bzw. schlechte Ergebnisse zu erhalten, ist damit wohl genügend angedeutet.

Überblicken wir nun die Anschauungen des augenblicklichen Zustandes der strahlenrefraktären Carcinome in der Literatur, so ergibt sich folgendes Bild: Über das adenomatöse Cervix-Carcinom lauten die Berichte am ungünstigsten wegen der vorher angeführten Gründe.

Klein (1913), Schütze (1914), Adler (1916), Kehrer (1920), äußerten Ansichten im Sinne einer Strahlenresitsenz. Keller, Strik-

ker, Haupt, hatten etwas bessere Erfolge. Auf dem Gynäkologen-Kongreß 1933 in Berlin hat man sich extra mit dieser Frage beschäftigt. Von Mikulicz-Radecki konnte 36% aller Adenocarcinome als durch elektive Therapie geheilt aufweisen, wonach der Schluß zu ziehen ist, die Prognose ist nicht schlechter als bei Plattenepithelcarcinomen. Auch Eymer hat mit in kurzer Zeit verabreichten Dosen Adenocarcinome gut beeinflussen können. In der ausländischen Literatur nach Ergebnissen von Lacassagne (1929), Schmitz (1929), Bowing und Fricke (1930), Wilson (1933), lauten die Urteile etwas günstiger als in der deutschen.

Über Corpus-Carcinome kann man aus allen Berichten ablesen, daß es sich nicht um strahlenrefraktäre Carcinome handelt. Aus Statistiken von Prof. Dr. Voltz geht hervor, daß die absolute Heilungsziffer sich in den Jahren 1913 bis 1926 von 40,9% bis auf 62%, also rund um 20% erhöht hat, was aller Wahrscheinlichkeit nach den inzwischen verbesserten Bestrahlungsmethoden zuzuschreiben ist.

Von den Collum-Carcinomen gilt folgendes: Rein zahlenmäßig betrachtet ist die absolute Heilungsziffer nach Radikaloperation und Strahlentherapie ungefähr übereinstimmend mit rund 17%. Von fast allen Kliniken, die sich mit Strahlenbehandlung beschäftigen, werden verhältnismäßig günstige Aussagen gemacht, sodaß man sogar sagen kann, es sei berechtigt, auch operable Collumcarcinome der Strahlentherapie zuzuführen.

Aus den reichen Erfahrungen der Universitäts-Frauenklinik in München an einem Material von 2300 Fällen weiblicher Genitalcarcinome geht hervor, daß die Strahlentherapie der Carcinome eine vollkommene Heilung zu erzielen vermag; sie ist der operativen noch insofern überlegen, als es ihr auch gelingt, die inoperablen Fälle zu ergreifen und zu heilen.

Krankengeschichten aus dem Material des Münchener Strahleninstitutes, aus den Jahren 1925 bis 1930 sollen die Fragen der Strahlenresistenz eines Carcinoms praktisch erläutern.

Aus den vielen Arten von Genital-Carcinomen habe ich die prognostisch ungünstigsten, die Adeno-Collum-Carcinome herausgegriffen (In Anbetracht dessen, was vorher über die Adeno, speziell Adeno-Cervix-Carcinome gesagt wurde).

Es handelt sich in allen Fällen um eine Therapie von kombinierter Röntgen-Radiumbestrahlung mit Hypophysenvorbestrahlung, wie es an der Münchener Frauenklinik schon seit längerer Zeit eingeführt ist. Außerdem wird seit 1927 die von Professor Voltz eingeführte Dextrocid-Behandlung angewandt. Dextrocid bewirkt infolge seiner Sekundärstrahlung eine Sensibilisierung.

Wenn man von Heilung eines Carcinoms spricht, so muß man dabei an die Fünfjahresgrenze denken, d. h. ein Carcinom gilt erst dann als geheilt, wenn 5 Jahre nach der Behandlung weder Fortschreiten, noch Recidive beobachtet wurden. Die einzelnen Autoren äußern sich sehr verschieden hierüber. Manche behaupten eine Zeit von 2 bis 3 Jahren müßte genügen, um den so rasch wachsenden Krebs als geheilt zu betrachten; andere wieder sagen, die Zeit sei zu kurz, treten doch z. B. beim Vulva-Carcinom noch Recidive nach 10 Jahren auf. Trotz allem hat man an der Fünfjahresgrenze festgehalten.

In den Jahren 1925 bis 1930 habe ich 23 Fälle von Adeno-Collum-Carcinomen gefunden. Davon sind: 16 ganz reine Adeno-Carcinome; 7 etwas gemischt vorwiegend Adeno-Carcinome. Von den 16 ganz reinen Adeno-Cadcinomen sind 3 als geheilt zu verzeichnen.

Alle 3 Fälle waren Cervix-Carcinome der Gruppe II, d. h. die Beweglichkeit des Corpus, sowie Collum uteri ist stark eingeschränkt. Es liegt ein Übergreifen auf die Parametrien, evtl. Scheidenwand und Umgebung des Collum uteri vor.

Histologisch war der Befund folgendermaßen: Gut differenzierte Adeno-Carcinome mittlerer Reife mit mäßiger bzw. starker entzündlicher Infiltration; Eosinophilie war keine vorhanden.

Nach der kombinierten Röntgen-Radium-Behandlung wurde beobachtet:

1. Fall: Fast schon zu Gruppe III zu rechnen, bei ziemlich schlechtem Allgemeinzustand. Kurz nach der Behandlung im Hintergrund der Scheide ein kleiner Krater, von hier aus stufenförmige Infiltrate in beiden Parametrien. Nach wenigen Monaten ist der Krater verschwunden, nur geringe Infiltrate links, ein kleiner Streifen rechts. Allgemeinbefinden gut; 5 Jahre kein veränderter Befund.

2. und 3. Fall: Nach der Behandlung des Carcinoms an der Cervix, die vorher infiltrierten Parametrien werden frei, etwas verkürzt und straff. Bis heute gutes Befinden.

In den 13 weiteren Fällen von Adeno-Collum-Carcinom liegt keine ausgesprochene Heilung im Sinne der Fünfjahresgrenze vor. Trotzdem kann in verschiedenen Fällen ein Ansprechen des Carcinoms auf die kombinierte Röntgen-Radium-Behandlung nicht geleugnet werden.

Auf die 13 Fälle sind ziemlich gleichmäßig die Gruppen II, III und IV mit je 3 bzw. 4 Fällen verteilt.

Gruppe II:

3 Fälle vom histologischen Bau eines mittel bis gut gereiften Adeno--Carcinoms mit entzündlichen Infiltrationen, besonders Lymphocyten und Eosinophilen.

1. Fall: Nach der Behandlung zunächst leichte Besserung; Ulcerationen gehen zurück, Ausfluß wird geringer, der erst offene Krater hat sich geschlossen, nirgends Substanzverluste, Parametrien frei.

Nach 2¼ Jahren neuerliche Infiltrate breitblasig an der Portio, hintere Scheidenwand ein Defekt, der leicht blutet, beide Parametrien straff infiltriert; Befinden schlecht. 4¼ Jahre nach der ersten Behandlung kommt Patientin ad exitum.

Aus diesem Ergebnis lätß sich folgern: Das Carcinom hat sich bestimmt nicht resistent verhalten gegenüber der Strahlentherapie. Andernfalls hätte sich das Carcinom nicht 2½ Jahre lang beschwerdefrei zeigen können. Da es trotzdem wieder auftrat, könnte man vielleicht annehmen, daß es schon vor der ersten Behandlung klinisch nicht feststellbare Metastasen gebildet hatte, die dann langsam sich weiter ausbreiten, während der Hauptherd sich zurückbildete.

2. Fall: Nach der Behandlung subjektiv gutes Befinden, Besserung, lokale Substanzdefekte bilden sich zurück; trotzdem Exitus nach einem Jahr. Wahrscheinlich hat es sich um ein parametranes Carcinom gehandelt.

3. Fall: Patientin starb 10 Monate nach der Behandlung, war jedoch schon 60 Jahre alt und hatte schon 2 Jahre lang starke Beschwerden.

Gruppe III:

Unter Carcinom der Gruppe II wird verstanden:
ein inoperables Carcinom, massive Infiltrationen der Parametrien, Übergang auf Scheide, Blase und Ureteren, jauchige Kraterbildung, Corpus total unbeweglich. Prognose also ungünstig.

1. Fall: Stark schleimbildendes Carcinom, indifferentes Wachstum ohne entzündliche Infiltration.

Trotz der weiten Ausdehnung des Carcinoms muß man doch eine Strahlenempfindlichkeit annehmen, da die Beschwerden zurückgingen und Patientin sich wesentlich wohler fühlte. Nach zwei Jahren trat allerdings ein Rückschlag ein. Der Allgemeinzustand wurde elend, secernierende jauchige Kraterbildung. Aller Wahrscheinlichkeit nach lag ein fortschreitendes Carcinom vor. 2 Jahre nach der Behandlung starb Patientin an Lungenembolie.

2. Fall: 60 Jahre alte Patientin, seit ¾ Jahren Beschwerden, Blutungen und gelblicher Ausfluß.

Auf Grund der Behandlung konnte zwar keine direkte Rückbildung des Carcinoms festgestellt werden, zum mindesten wurde jedoch das Weiterwachsen gehemmt. Außerdem trat eine offensichtliche Besserung in dem Allgemeinzustand der Patientin auf, die bis kurz vor dem Exitus anhielt. Patientin lebte noch 3½ Jahre nach der Behandlung.

3. Fall: Reifes Portio-Carcinom.

Nach der Behandlung gehen die zahlreich vorhandenen Infiltrate zurück, die Portio nimmt eine relativ gute Formierung an. Patientin hatte in den nächsten zwei Jahren nur über ganz geringe Beschwerden zu klagen.

Zu gleicher Zeit bildet sich jedoch ein Riesentumor aus, hart bis in Nabelhöhe. Operation ergibt ein schwerwachsendes Ovarialkystom. Eine Woche später Exitus an Lungenembolie. Von einem früher bestehenden Portio-Carcinom war nichts mehr zu finden.

Es handelt sich in diesem Fall um eine Kombination von Carcinom und Ovarialkystom. Man kann nur sagen, innerhalb der zwei Jahre nach der Behandlung hat das Carcinom auf die Strahlentherapie positiv reagiert, und da bei der Operation nichts mehr von Carcinom zu finden war, könnte man fast annehmen, daß es zu einer vollständigen Heilung gekommen wäre.

4. und 5. Fall: In zwei weiteren Fällen von Portio-Cervix-Carcinomen der Gruppe III starben die Patienten bereits 10 Monate bzw. ½ Jahr nach der Behandlung.

In dem einen Fall entzog sich die Patientin der weiteren Behandlung auf eigene Verantwortung. In dem anderen Fall wurde von der Klinik aus von weiterer Behandlung abgesehen. Trotzdem war auch in diesen beiden Fällen eine leichte Besserung zu verzeichnen.

Gruppe IV:

Zu den Carcinomen der Gruppe IV zählt man die inkurablen Fälle mit schwerer Kachexie und jahrelangen Blutungen. In den Jahren 1925 bis 1930 fanden sich vier Fälle dieser Gruppe.

In drei Fällen handelte es sich um sehr anämische reduzierte und kachektische Patienten mit äußerst ungünstiger Prognose. Alle starben in einer Zeit von 3 bis 7 Monaten nach der Behandlung.

In dem 4. Fall ebenfalls ein sehr weit fortgeschrittenes Carcinom reagierte dieses noch auffallend gut auf Bestrahlung. Innerhalb des ersten Jahres traten direkte Rückbildungen ein. Dann mußte man aber doch feststellen, daß wiederum ein Fortschreiten einsetzte, das rapide zunahm und in kurzer Zeit Parametrien und Beckenwände vollständig infiltrierte, und das ganze Becken mit Tumormassen ausfüllte. Patientin starb zwei Jahre nach der Behandlung.

Auf die gemischten Carcinome von vorwiegend Adeno-Typ möchte ich nur kurz eingehen.

Von den 7 Fällen dieser Art kamen 6 in einem Zeitraum von 1½ bis 3 Jahren ad exitum. An allen diesen sind jedoch irgendwelche, wenn auch noch so geringe Veränderungen im positiven Sinne der Strahlenbehandlung nachzuweisen.

Den letzten dieser Mischfälle möchte ich ausführlicher schildern:

Der histologische Befund ergab: teilweise unreifes Plattenepithel-Carcinom mit Mitosenbildung und entzündlichen Infiltrationen. In der Hauptsache jedoch ein Adeno-Carcinom. Der Allgemeinzustand war stark reduziert, das ganze Becken bis an die Wände mit Carcinom-Infiltraten ausgefüllt; Prognose äußerst ungünstig, Behandlung fast aussichtslos.

Trotzdem wird eine Behandlung experimenti causa auf Raten von Professor Voltz vorgenommen. (Radium und eine Radium-Mesothorium-Behandlung).

Nach der Behandlung: Parametrien retrahiert, nicht infiltriert. Kommunikation zwischen Urethra und Scheide. Geschwüre gehen zurück, überhäuten sich. Scheide verklebt vollkommen, endet blind. Becken wird vollständig frei, Genitale atrophiert allmählich. Bindegewebige Veränderung in beiden Parametrien. Kein Carcinom fühlbar. Selbst nach fünf Jahren kein veränderter Befund. Patientin lebt heute noch.

Nach diesen Erläuterungen auf Grund von Krankengeschichten läßt sich kurz sagen: Von den 23 Fällen insgesamt sind 4 Fälle vollständig geheilt, d. h. rund 17,4%. In den übrigen Fällen wurden zum mindesten irgendwelche Veränderungen im Sinne einer Besserung beobachtet.

Zusammenfassend läßt sich über die Frage der strahlenrefraktären Carcinome sagen, wenn man von einer Strahlenresistenz spricht, dann muß man zunächst die eingangs geschilderten biologisch medizinischen und physikalisch technischen Gründe für die Mißerfolge an mit Strahlen behandelten Carcinomen vollkommen ausschalten, was praktisch ja nicht möglich ist. Schon in den letzten 10 Jahren hat es sich gezeigt, daß mit Verbesserung der Methode manche gerade zu anerkannt strahlenrefraktären Carcinome ausgezeichnet auf die verbesserte Behandlungstechnik ansprachen, wodurch bei noch weiter fortschreitender Entwicklung also auch die Hoffnung gegeben ist, daß hier weitere Aussichten auf Heilungserfolge bestehen. Die biologische Forschung über die Reaktionsfähigkeit der einzelnen Carcinomformen gegenüber den Röntgenstrahlen und die Untersuchungen über die Beteiligung des Organismus bei dem Heilungsprozeß kann nur die Feststellung erlangen, daß nach Applikation einer bestimmten Dosis die Carcinomzellen zugrunde gerichtet werden; tritt diese Reaktion nicht ein, dann darf man nicht eine Strahlenresistenz vorschützen, sondern muß nach Gründen für solche Mißerfolge suchen.

Literatur.

Veit-Stöckel: Handb. d. Gynäk. Bd. 4, 2, 1935.

Döderlein u. Voltz: Acta radiologa (Stockholm) 6. Festschrift f. Forsell.

Döderlein: Diskussionsbemerkung d. Deutsch. Ges. f. Gynäk. Bonn 1927.

Voltz: Sonderband d. Strahlenther. 1930.

Böhm u. Zweifel: Zbl. f. Gynäk. 1926, Nr. 1.

Schoch: Zbl. f. Gynäk. 1026, Nr. 25.

Franqué: Strahlenther. 1926, Bd. 21.

Lahm: Ergebn. d. Strahlenforschung 1925, Bd. 1.

Hans Meyer: Strahlenther. i. d. Gynäk. Urban-Schwarzenberg, Berlin 1929.

— Zbl. f. Gynäk. 1916, H. 33, S. 673—680.

— Zbl. f. Gynäk. 1931, S. 968—81.

— Strahlentherapie 1914, Bd. 4, S. 740.

— Strahlentherapie 1922, Bd. 14, S. 497.

— Strahlentherapie 1923, Bd. 15, S. 561.

Voltz: Mtschr. f. Geb.Hilfe u. Gynäk. 1923, Bd. 62.

Lebenslauf.

Als Tochter des jetzigen Kreisschulrates i. R. Karl Lemke und seiner Ehefrau Luise Lemke geb. Werner, wurde ich am 26. 11. 1912 in Danzig geboren. Ich besuchte die dortige real-gymnasiale Studienanstalt der Viktoria-Schule, legte im März 1933 die Reifeprüfung ab und begann im Sommersemester 1933 das medizinische Studium.

Ich besuchte die Universitäten Marburg, Freiburg, Kiel und München. Den naturwissenschaftlichen Teil der ärztlichen Vorprüfung legte ich im Oktober 1934 in Marburg, den anatomisch-physiologischen Hauptteil im Juli 1935 und das medizinische Staatsexamen im Februar 1939 in München ab.